

Image not found

La col·laboració ICFO-SJD Joint Lab prova la terapia genica contra la distrofia muscular

Un nou estudi ajuda a demostrar que la terapia genica pot revertir els efectes de la mutació que causa els símptomes de la distrofia muscular congènita a les cèl·lules del pacient.

August 03, 2022

La distrofia muscular congènita és un grup de **malalties neuromusculars minoritàries**. En particular, la distrofia vinculada a la deficiència de col·lagen tipus VI **afecta menys d'1 de cada 100.000 persones**, té diversos graus de gravetat i no té cura.

El col·lagen VI és present en gran quantitat de teixits del nostre cos: músculs, tendons, cartilags, vasos sanguinis o fins i tot al cervell. Les cèl·lules que el produeixen, anomenades fibroblasts, el secreten fora, a l'espai entre cèl·lules, on **les fibres de col·lagen creen una xarxa que s'encarrega de mantenir la integritat i funció d'aquests teixits del cos**. És per això que una deficiència en aquest col·lagen VI com la que sofreixen les persones amb distrofia muscular comporta una **alta incapacitació i una baixa esperança de vida**.

Ara, un estudi liderat per l'Institut de Recerca Sant Joan de Deu (IRSJD) i l'Institut de Ciències Fòtoniques (ICFO), dins del programa JointLab ICFO-SJD, amb la participació del Centre de Recerca Biomèdica en Xarxa de Malalties Rares (CIBERER) i el Síncrotró ALBA ha mostrat uns **resultats prometedors amb terapia genica per a combatre la distrofia muscular**. L'anàlisi de **les cèl·lules dels pacients** ha permès veure les alteracions sofertes a causa de la malaltia i ha evidenciat com el tractament experimental amb terapia genica ajuda a revertir-los.

Els pacients amb distrofia muscular tenen una **mutació als gens que s'encarreguen de produir el col·lagen**, que els impedeix formar correctament aquesta xarxa de fibres de col·lagen entre cèl·lules. L'objectiu de l'equip científic era silenciar aquesta mutació amb una **tècnica d'edició genètica** basada en el sistema CRISPR.

Per a l'estudi, van prendre biòpsies de pell de diversos nens diagnosticats de distrofia muscular. Una vegada van tenir aquestes cèl·lules de fibroblasts, van usar la **terapia genica** al laboratori per a, a grans trets, **tornar a escriure correctament aquests gens que codifiquen per al col·lagen**. Els resultats són molt satisfactoris, ja que han aconseguit que les cèl·lules dels pacients **comencin a tenir l'aspecte d'unes cèl·lules sanes**.

LA COL·LABORACIÓ DEL JOINTLAB ICFO-SJD I LA LLUM DEL SÍNCROTRÓ APORTA NOUS

DESCOBRIMENTS

Per a comprovar l'efectivitat del tractament amb terapia genica, l'equip investigador va analitzar les cel·lules dels pacients amb tecniques avancades de microscopia. Entre elles, la **microscopia de superresolucio** duta a terme a la plataforma de Microscopia Confocal i Imatge Cel·lular de l'IRSJD, el Laboratori de microscopia de super resolucio i nanoscopi (SLN) de l'ICFO i la **microscopia de raigs X amb llum de sincrotró** en la linia de llum MISTRAL ENCA de l'ALBA. El treball conjunt entre aquestes plataformes ha estat clau per a comprendre els resultats dels experiments.

"Gracies a la col·laboracio entre la nostra institucio i l'ALBA, s'han pogut analitzar per primer vegada cel·lules de pacients amb distrofia muscular amb la llum del sincrotró. Aquest col·laboracio ha permès fer un pas endavant en l'estudi de la malaltia i la cerca de possibles tractaments", explica **Monica Roldan**, investigadora de l'IRSJD.

MISTRAL es un microscopi molt singular, ja que unicament n'hi ha 3 mes al mon, en tres altres sincrotrons. "Permet fer **tomografies a les cel·lules**, com un TAC d'un hospital, pero amb un milio de vegades mes resolucio", explica **Ana Joaquina Perez Berna**, cientifica de l'ALBA. **Aixo possibilita veure l'interior de les cel·lules** i entendre que hi passa de manera global, ja que no fa falta tallar-les o tractar-les quimicament, nomes estan congelades i?

. Els investigadors tambe van observar les mostres al microscopi d'alta resolucio STED, a l'ICFO. "Aquesta tecnica ens permet veure els organuls intracel·lulars molt millor, amb major resolucio, i realitzar experiments que abans no es podia", explica **Enrico Castorflorio**, investigador de l'equip [SLN de l'ICFO](#) que lidera l'investigador **Pablo Loza-Alvarez**. Des de fa temps, el grup esta desenvolupant microscopis i tecnologies fotoniques potencialment utilils com a eines de diagnostic.

Analitzant les imatges obtingudes, l'equip de recerca va poder observar que les **cel·lules dels pacients tenien al seu interior alteracions que no s'esperaven**. A mes dels defectes a la matriu extracel·lular de col·lagen, van descobrir una acumulacio d'organuls intracel·lulars, com endosomes i lisosomes. "Aixo suggereix que **col·lagen derivat de la mutacio també desregula l'espai intracel·lular** dels fibroblasts als pacients amb distrofia muscular", comenta Perez Berna.

Les imatges de cel·lules de fibroblasts sans es van comparar amb les imatges de cel·lules afectades per la mutacio i amb les cel·lules tractades amb terapia genica, i van mostrar com, efectivament, **havia corregit els trastorns derivats de la mutacio als gens**. Van remetre els seus efectes i van recuperar la xarxa de col·lagen normal entre cel·lules, aixi com els nivells d'endosomes i lisosome

. La investigadora de l'IRSJD **Cecilia Jimenez-Mallebrera**, celebra que "aixó es un gran resultat, ja que confirma a nivell subcel·lular com l'edicio genica es capac de revertir no nome l'expressio del gen mutat en quant a l'ARN i proteina, sino tambe en l'ambit funcional. Amb altres tecniques mes estandard no podriem haver aconseguít el mateix nivell de detall. Aixó es deu al fet que existeix un grau d'incertesa, a causa dels possibles artefactes generats en l

preparacio de les mostres, que no existeix amb la tecnica emprada a l'ALBA. Aquest resultats ens donen confiança per a fer el proper pas i analitzar aquesta terapia amb ratolins"

Figura (A, B, C) El fibroblast derivat del pacient COL6-RD mostra una morfologia fragmentada de l'aparell de Golgi. (A) Imatges STED representatives de control i fibroblasts derivats del pacient COL6-RD i fibroblasts derivats del pacient COL6-RD tractats amb CRISPR, etiquetats amb Gm130 (magenta) i dapi per a la tincio nuclear (blau). Barra d'escala 5 ?m.

Referencia: Castroflorio, E.; Perez Berna, A.J.; Lopez-Marquez, A.; Badosa, C.; Loza-Alvarez, P.; Roldan, M.; Jimenez-Mallebrera, C. The Capillary Morphogenesis Gene 2 Triggers the Intracellular Hallmarks of Collagen VI-Related Muscular Dystrophy. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 7651. <https://doi.org/10.3390/ijms23147651>

Sobre el JointLab ICFO_SJD

El JointLab es un projecte conjunt entre l'Institut de Recerca Sant Joan de Deu i l'ICFO per a promoure activitats de recerca interdisciplinaries, amb l'objectiu d'impulsar el desenvolupament i l'aplicacio de tecnologies fotoniques com a solucions innovadores per a l'atencio neonatal i pediatria.

Image not found

Figura A: Control
Image not found

Figura C: PACIENTE TRATADO CON CRISPR

Image not found

Figura B: COL-6RD



VIDEO: Muscular dystrophy | Studying GENE THERAPY with SYNCHROTRON LIGHT (ALBA)